

## 複合薬物薬理学分野

## Division of Medicinal Pharmacology

教授	松本 欣三	Professor	Kinzo Matsumoto (Ph.D.)
准教授	東田 道久	Associate Professor	Michihisa Tohda (Ph.D.)
助教	藤原 博典	Assistant Professor	Hironori Fujiwara (Ph.D.)

## ◇研究目的

中枢神経系疾患の病態と発症機構に関する薬理学的研究を行うとともに、和漢薬をはじめ、複合成分からなる薬物の薬効に関する計量薬理学的評価、作用本体の追求および分子レベルでの作用機序の解明を目的とした研究を行っている。

## ◇研究概要

## I) 中枢神経系疾患の病態と発症機構に関する基礎研究

- 1) 心理的ストレスで起こる異常行動および薬物応答性変化の神経機構、神経ステロイドをはじめとする神経機能修飾因子の役割に関する研究と軽度発達障害モデルとしての応用
- 2) 病態モデルにおける神経伝達物質等の内在性因子や天然薬物成分の脳内動態に関する研究

## II) 複合薬物およびその成分の中枢作用に関する神経薬理学的研究

- 1) 認知症病態の *in vivo* および *in vitro* モデル系における和漢薬および和漢薬成分の抗認知症作用と神経保護作用の評価ならびに作用分子機構の解明
- 2) 認知症進行を抑制する神経細胞保護薬および GSK3 $\beta$  阻害薬の開発を志向した伝統薬物・民族薬の薬理作用の探索と作用機序の解析
- 3) 神経伝達受容体の機能解析および受容体作用薬の分子機構に関する電気生理学的・生化学的研究

## III) 和漢薬理論に対するエビデンスの付与とその理論を利用した病態関連因子の単離，機能解析，和漢薬作用に関する研究

- 1) 分子的視点に基づく分析的解析法と全身的視点に基づく統合薬理学的手法の両面からの和漢薬理論（五行論，対薬等）へのエビデンスの付与
- 2) 遺伝子導入細胞を用いた神経伝達機能に及ぼす和漢薬作用およびその分子的機序に関するリアルタイム解析
- 3) 和漢薬理論を基盤としたうつ病態関連因子の同定と単離，その発現制御による動的機能解析，ならびに複合薬物薬理学的視点に立脚した和漢薬作用の解析

## ◇著書

- 1) 松本欣三：第 16 章 釣藤鈎アルカロイドの薬理作用，アルカロイドの科学，化学同人，東京，323-334，2017.

## ◇原著論文

- 1) Awale S., Tawila AM., Dibwe DF., Ueda JY., Sun S., Athikomkulchai S., Balachandran C., Saiki I., Matsumoto K., Esumi H.: Highly oxygenated antiausterity agents from the leaves of *Uvaria* sp. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27(9): 1967-1971, 2017. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.03.021.
- 2) Fujiwara H., Han Y., Ebihara K., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Daily administration

- of yokukansan and keishito prevents social isolation-induced behavioral abnormalities and down-regulation of phosphorylation of neuroplasticity-related signaling molecules in mice. *BMC Complement. Altern. Med.*, 17: 195, 2017. doi: 10.1186/s12906-017-1710-7.
- 3) Ebihara K., Fujiwara H., Awale S., Dibwe DF., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Decrease in endogenous brain allopregnanolone induces autism spectrum disorder (ASD)-like behavior in mice: a novel animal model of ASD. *Behav. Brain. Res.*, 334: 6-15, 2017. doi: 10.1016/j.bbr.2017.07.019.
  - 4) Dibwe DF., Sun S., Ueda JY., Balachandran C., Matsumoto K., Awale S.: Discovery of potential antiausterity agents from the Japanese cypress *Chamaecyparis obtusa*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27: 4898-4903, 2017. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.09.034.
  - 5) Sasaki-Hamada S., Suzuki A., Sanai E., Matsumoto K., Oka JI.: Neuroprotection by chotosan, a Kampo formula, against glutamate excitotoxicity involves the inhibition of GluN2B-, but not GluN2A-containing NMDA receptor-mediated responses in primary cultured cortical neurons. *J. Pharmacol. Sci.*, 135: 134-137, 2017. doi: 10.1016/j.jphs.2017.10.009.
  - 6) Tohda C., Tohda M.: Extracellular cathepsin L stimulates axonal growth in neurons. *BMC Res. Notes.*, 10(1): 613, 2017. doi: 10.1186/s13104-017-2940-y.
  - 7) Tohda M.: Novel RNA editing sites of 5-HT<sub>2C</sub> receptor encoding the third intracellular loop domain in undifferentiated NG108-15 cells. *Ann. Pharmacol. Pharmaceu.*, 2(26): 1136, 2017.
  - 8) Fujiwara H., Tsushima R., Okada R., Awale S., Araki R., Yabe T., Matsumoto K.: Sansoninto, a traditional herbal medicine, ameliorates behavioral abnormalities and down-regulation of early growth response-1 expression in mice exposed to social isolation stress. *J. Tradit. Complement. Med.*, 8(1):81-88, 2018. doi: 10.1016/j.jtcme.2017.03.004.
  - 9) Tohda M.: Possible interaction of serotonin 2C receptor mRNA editing at C-site with expression of microtubule-associated protein 2 and neurite outgrowth in rat cultured cortical cells. *MOJ Curr Res & Rev.*, 2018;1(1): 00004, 2018. DOI: 10.15406/mojcrr.2018.01.00004

#### ◇学会報告 (\*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- \* 1) Kinzo Matsumoto, Hironori Fujiwara, Yaoyu Han, Ken Ebihara, Suresh Awale: Experimental approach to developmental disorder treatment from traditional medicine. The 1st International Conference on Natural Medicines: ICNM2017, 2017, 8, 5-6, Bangkok, Thailand. (Invited lecture)
- 2) Ken Ebihara, Hironori Fujiwara, Suresh Awale, Dya Fita Dibwe, Ryota Araki, Takeshi Yabe, Kinzo Matsumoto: SKF105111 induced autismspectrum disorder (ASD) -like behavior may offer anovel animal model to explore therapeutic drugs for ASD. The 1st International Conference on Natural Medicines: ICNM2017, 2017, 8, 5-6, Bangkok, Thailand.
- 3) Ariyawan Tantipongpiradet, Orawan Monthakantirat, Kinzo Matsumoto, Suresh Awale, Chantana Boonyarut, Supwadee Daodee, Natdanai Musigavong, Supaporn Pitiporn, Yaowared Chulikhit: Effect of Thai herbal formula for menopause on depressive-like behavior in ovariectomized mice model. The 1st International Conference on Natural Medicines: ICNM2017, 2017, 8, 5-6, Bangkok, Thailand.
- 4) 郭青雲, 藤原博典, 海老原健, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 神経ステロイド allopregnanolone の生合成阻害による社会性行動低下に対する加味逍遙散の改善効果. 第34回和漢医薬学会大会, 2017, 8, 26-27, 福岡.
- 5) 木村恭子, 大竹浩紀, 藤原博典, 松本欣三: 内因性アセチルコリンによる VEGF 産生の細胞特異性. 第68回薬理学会北部会, 2017, 9, 15-16, 山形.
- \* 6) 木村恭子, 藤原博典, 大竹浩紀, 松本欣三: VEGF シグナリングとそのアセチルコリン性制御. Toyama Academic GALA 2017, 2017, 9, 27, 富山. (ワークショップ)
- \* 7) 海老原健, 藤原博典, アワレ スレス, ディブエ ディタ フィタ, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 神経ステロイド allopregnanolone の生合成阻害によって生じる自閉症スペクトラム様症状について. Toyama Academic GALA 2017, 2017, 9, 27, 富山. (ワークショップ)
- \* 8) 松本欣三: 次世代 KAMPO 科学の創成を志向した KAMPO-OMICS の基盤構築. Toyama Academic GALA 2017, 2017, 9, 27, 富山. (ワークショップ)
- \* 9) 松本欣三, 郭青雲, 海老原健, Awale Suresh, 荒木良太, 矢部武士, 藤原博典: 自閉症スペクトラム(ASD)様症状発現における脳内神経ステロイド・アロプレグナノロンの役割と加味

- 逍遥散による発現抑制. 第16回日本臨床中医薬学会大会, 2017, 9, 23, 川越. (シンポジウム)
- \* 10) 松本欣三: こどもの心の病と漢方薬: 発達障害の予防治療に向けた伝統薬からの実験的アプローチ Experimental approach to developmental disorder treatment from traditional medicine. 日中友好病院中薬国際伝統医薬シンポジウム, 2017, 12, 2, 北京, 中国. (招待講演)
  - 11) 荒井雄樹, 南園友紀, 和田梨沙, 田中翔斗, 藤原博典, 松本欣三, 當銘一文, 吾郷由希夫, 荒木良太, 矢部武士: 加味温胆湯は抗うつ様作用と細胞外セロトニン量増加作用を有する. 日本薬学会第138回年会, 2018, 3, 25-28, 金沢.
  - \* 12) 藤原博典, 荒木良太, 矢部武士, 松本欣三: 発達障害の予防治療を指向した漢方薬のリポジショニング. 日本薬学会第138回年会, 2018, 3, 25-28, 金沢. (シンポジウム)

## ◇その他

- 1) 東田道久: 和漢薬 ヒトは左でくるま右? 常識のベクトルを回すことで見えてくる和漢薬の本質. 富山市民大学講座, 生活医学薬学を学ぶ, 2017, 6, 23, 富山.
- 2) 東田道久: ちょっと立ち止まって考えてみよう、和漢薬の本当の面白さと本当の難しさ. 平成29年度漢方医学と生薬講座, 2017, 7, 22, 富山.
- 3) 松本欣三: 記憶の病と和漢薬. 富山市民大学講座, 2017, 7, 28, 富山.
- 4) 松本欣三: こころと記憶と和漢薬. 第22回和漢医薬学総合研究所・夏期セミナー, 2017, 8, 9-10, 富山.
- 5) Kinzo Matsumoto: Lessons about diseases of memory and mind learned from the mouse and traditional medicines. ベトナム国立薬物研究所招聘セミナー, 2017, 8, 29, ハノイ.
- \* 6) 松本欣三: 認知症治療で果たす漢方薬の役割ーその臨床・前臨床的エビデンス. 第196回石川漢方談話会, 2017, 10, 13, 金沢. (招待講演)
- \* 7) 松本欣三: マウスから学ぶ”こころと記憶の病”と和漢薬. 第60回富山県理科教育研究発表会記念講演, 2017, 11, 22, 富山. (招待講演)
- 8) 東田道久: 談話室: 消えゆく美音に酔いしれる: みみは万能への入り口. ファルマシア, 53(1): 7, 2017.
- 9) 東田道久: 新刊紹介: 病気とくすり2016. ファルマシア, 53(4): 372, 2017.
- 10) 東田道久: 新刊紹介: ジャンクDNA. ファルマシア 52(5): 502, 2017.
- 11) 東田道久: 新刊紹介: ノンコーディングRNA RNA分子の全体像を俯瞰する. ファルマシア, 52(6): 603, 2017.
- 12) 東田道久: 新刊紹介: シーン別 わかる! 漢方Q&A. ファルマシア, 52(10): 954, 2017.

## ◇共同研究

### 研究所内

- 1) 渡辺志朗 博士: 栄養代謝学分野, 「漢方薬の薬効メディエータに関する研究」および「認知症の予防治療に資する天然薬食物の開発」, 2013～
- 2) Awale Suresh 博士: 天然物創薬, 「注意欠陥・多動性障害モデルマウスの行動障害を指標とした和漢薬応用法の開発」, 2015～
- 3) 東田千尋博士: 神経機能学, 「機能強化プロジェクト: 漢方薬による認知症予防への取り組みと地域活性化」, 2017～

### 学内

- 1) 高雄啓三 博士: 生命科学先端研究支援ユニット, 「学長裁量(研究戦略経費): 核磁気共鳴(NMR)装置を活用した超高解像度マウス脳機能画像解析システムの確立とその疾患モデルマウスへの応用」, 2017～

### 学外

- 1) 岡淳一郎 博士: 東京理科大学薬学部, 「糖尿病態で発症する認知障害に対する漢方薬の実験的治療の研究」および「釣藤散の抗うつ作用および抗認知症作用に関する研究」, 2012～
- 2) 矢部武士 博士: 摂南大学薬学部, 「隔離飼育動物モデルにおけるエピジェネティックな精神神経性障害の発症機構解明と薬物(和漢薬)制御」, 2014～

- 3) 野口博司 博士, 梅原薫 博士: 日本薬科大学, 静岡県立大学薬学部, 「Phytoestrogen miroestrol の抗認知症および抗ストレス作用に関する研究」, 2013～
- 4) 青木伊知男 博士: 放射性医学研究所, 「和漢薬の脳内作用機構に関する分子イメージング法による解析」, 2014～
- 5) 荒木良太 博士: 摂南大学薬学部, 「精神疾患モデル動物のエピジェネティクス異常に対する和漢薬の作用の解析」, 2016～

#### 海外

- 1) Yaowared Chulikhit 博士: タイ・コンケン大学薬学部, 「認知症およびうつ病の予防治療に資する天然薬物の開発」, 2010～
- 2) Pham Nguiet Thi Hang 博士: ベトナム・国立天然薬物研究所, 「認知症の予防治療に資する天然薬物の開発」, 2010～
- 3) Nguyen Minh Khoi 博士: ベトナム・National Institute of Medicinal Materials, 「ベトナム生薬 *Acanthopanax gracilistylus* W. W. Smith の抗認知症効果とその作用分子機構に関する実験薬理学的研究」, 2014～
- 4) Le Thi Xoan 博士: ベトナム・国立天然薬物研究所, 「認知・情動障害の予防治療に資するベトナム天然薬物の開発」, 2015～

#### ◇研究費取得状況

- 1) 文部科学省科学研究費, 挑戦的萌芽研究 (代表: 松本欣三) 「ADHD エピジェネティック動物モデルでの発症機構解明と和漢薬による予防治療法」直接経費 50 万 (3/3 年目)
- 2) 平成 29 年度学長裁量経費, 戦略的経費 (代表: 松本欣三; 分担: 中川崇, Suresh Awale, 高崎一朗, 渡辺志朗, 条美智子) 「次世代 KAMPO 科学の創成を志向した KAMPO-OMICS の基盤構築 和漢薬と病態の包括的理解に向けた化学的分子基盤の構築 ― 生体の内側から捉える和漢薬と疾患の複雑系 ―」100 万
- 3) 平成 29 年度 和漢医薬学総合研究所 共同利用・共同研究拠点, 一般研究 I (所内代表: 藤原博典) 「精神疾患モデル動物のエピジェネティクス異常に対する和漢薬の作用の解析」60 万
- 4) 平成 29 年度 公益財団法人小林国際奨学財団, 研究助成 (代表: 藤原博典) 「自閉症スペクトラム障害の新規発症抑制因子である神経ステロイド allopregnanolone のエピジェネティクス制御および和漢薬作用に関する研究」150 万 (1 年目)
- 5) 平成 29 年度学長裁量経費, 部局長リーダーシップ支援経費 (藤原博典) 40 万
- 6) 平成 29 年度学長裁量経費, 部局長リーダーシップ支援経費による論文発表支援 (藤原博典) 20 万

#### ◇研究室在籍者

薬学部 3 年生: 下平隆文, 安藤慶顕, 大島知佳子

薬学部 4 年生: 小濱寛之

大学院修士 2 年: 海老原健, 木村恭子, 郭青云

研 究 生: 李林煜

インターンシップ学生: Ms. Kanlaya Ruengwinitwong (タイ・Khon Kaen 大学薬学部, 2017, 9/17～12/9)